

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-156614
 (43)Date of publication of application : 16.08.1985

(51)Int.Cl.

A61K 31/35
 // C07D311/62

(21)Application number : 59-010980

(22)Date of filing : 26.01.1984

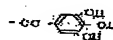
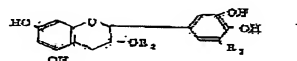
(71)Applicant : MITSUI NORIN KK

(72)Inventor : HARA MASAHIKO
 OOYA MAYUMI

(54) INHIBITOR FOR RISE IN CHOLESTEROL

(57)Abstract:

PURPOSE: An inhibitor for rise in cholesterol containing green tea catechin as an active constituent.
 CONSTITUTION: An inhibitor for rise in cholesterol containing green tea catechin of formula I (R1 is H or OH; R2 is H or formula II) contained in green tea raw leaves or dried green tea of middle grade in an amount of about 10W25% as an active constituent. It is confirmed that the green tea catechin has powerful effect on only inhibition of rise in blood cholesterol but also inhibition of accumulation of lipid, particularly cholesterol, in the kidney. Preferably, the inhibitor is usually administered orally in about 2W5g daily dose.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

<http://www19.ipdl.inpit.go.jp/PA1/result/detail/main/wAAA0CaW.SDA360156614...> 2007/08/03

④ 日本国特許庁 (J P)

④ 特許出願公開

④ 公開特許公報 (A)

昭60-156614

④ Int. Cl.

A 61 K 31/35
C 07 D 311/62

識別記号

ADN

庁内整理番号

7330-4C
6840-4C

④ 公開 昭和60年(1985)8月16日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

④ 発明の名称 コレステロール上昇抑制剤

④ 特 願 昭59-10980

④ 出 願 昭59(1984)1月26日

④ 発 明 者 原 征 彦 静岡市駿形道5-11-8
 ④ 発 明 者 大 矢 真 弓 静岡市浅原新田392-10
 ④ 出 願 人 三井炭林株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目1番地1
 ④ 代 理 人 弁理士 久保田 隆郎

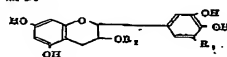
明 細 書

1. 発明の名称

コレステロール上昇抑制剤

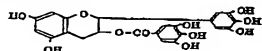
2. 特許請求の範囲

1. 一般式



(式中、 H_1 はHあるいはOHを、 H_2 はHあるいは
 $-CO-C_6H_3(OH)_3$ を示す。)で表わされる茶カテキン
 類を有効成分とするコレステロール上昇抑制剤。

2. 茶カテキン類が式



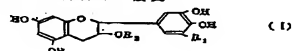
で表わされる(→)エピガロカテキンガレートである
 特許請求の範囲第1項記載のコレステロール上昇
 抑制剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明はコレステロール上昇抑制剤に関する。
 血中および肝臓中における脂肪、特に血中コレ
 ステロールの増加による血管硬化に伴って発起
 される各臓器疾患、脳疾患等は近年重大関心事
 となっており、これらの発症を予防する薬剤の出
 現が求められている。

本発明者らは茶カテキン類を製造する方法に関
 し、既に特許中より効率よく茶カテキン類を精製
 することに成功し、併せてその生理活性につい
 ても研究を進め、いくつかの知見を得た。たとえば
 ラードに対する酸化作用、天然色素料に対する退
 色防止効果、天然精油の劣化防止効果、魚肝油酸
 臭の脱臭効果、細菌類に対する防腐効果等である。
 その後、さらに研究を続けた結果、茶カテキン
 類が示したコレステロール上昇抑制作用を有す
 ることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は一般式



(式中、 R_1 はHあるいはOHを、 R_2 はHあるいは $-CO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ を示す。)で表わされる茶カチン類を有効成分とするコレステロール上昇剤剤である。

茶カチン類とは、一般に茶ニンジンと呼ばれているものの主成分であり、生葉あるいは煎茶乾燥物中に10～25%程度含まれ、茶の渋味乃至酸味を形成する成分である。なお、紅茶の場合はこれらカチン類が酸化重合した形で存在している。

茶カチン類は、本発明者らの開発した方法(特願第58-94069号、同58-120963号)によつて製造することができ、通常次の4種類に分類される。

(+)エピカチン(式中、 $R_1=H$, $R_2=H$)(以下、E0と略す。)

(+)エピカチン(式中、 $R_1=OH$, $R_2=H$)(以下、E00と略す。)

(+)エピカチンガレート(式中、 $R_1=H$, $R_2=-CO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$)(以下、E0Gと略す。)

1.5.0%、コレステロールを1.0%添加した対象群を第1群とし、これに対し、1.0%および2.0%茶カチン類を添加した群をそれぞれ第2群、第3群とする。飼料組成は第1表に示したとおりである。

飼育は、室温24±1℃、相対湿度45～55%、6時より18時まで照明、18時より6時まで暗室の空調動物室で一匹ずつステンレス製飼育籠に入れ、飼料と水は自由に摂取させて4週間飼育し、その間の成長、飼料摂取量を調べた。飼料は粉末であり、目玉を有する肉厚ガラス製カプセルに入れて与えた。

4週間飼育後、12時間断食にし、あらかじめヘパリン(1000単位/kg体重)を皮下注射した後、心臓を用いて心臓より採血し、离心分離(3000rpm×20min)してプラズマを得た。各群群は血を凝固し、肝臓は速時乾燥後粉末化して実験に供した。

プラズマ中の成分のうちヘマトクリットは毛細管によるミクロヘマトクリット法、ヘモグロビンはシアニドヘモグロビン法、グルコースは酵素

測定法60-158614(2)

(-)エピカチンガレート(式中、 $R_1=OH$, $R_2=-CO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$)(以下、E00Gと略す。)

これら茶カチン類のうちではE0Gがほぼ半量を占める。これら茶カチン類は水溶性であるが、予め少量のエタノールに溶解させることによつて容易に油脂等と混合させることができる。

茶カチン類が血中コレステロールの上昇を抑制するばかりでなく、肝臓中胆酸(特にコレステロール)の蓄積を抑制する強い効果も有していることを以下の実験によつて確認した。なお、以下において胆カチンとは上記4種類の茶カチン類の混合物を意味する。

実験例1

1群5匹のwistar系雄雌ラット(3週齢体重約40g)3群を用い、2.5%カゼインを含む基本飼料を与え3～4日間飼育し、体重55～60gに達したものを1匹ずつステンレス製断食飼育籠に移して実験に供した。

実験群は強制的に血中コレステロールを増加させるため、ジューグロースおよびラードを与え

た。これによつて定置した。胆コレステロールはBak-Benedict法により、トリグリセライドおよびFree-HDL-, LDL-コレステロールは酵素法により定置した。

肝臓中胆酸はRosch法により抽出し、肝臓中コレステロールおよびトリグリセライドはプラズマと同様にして定置した。

第1表 飼料組成

成分	組成(%)		
	第1群	第2群	第3群
カゼイン	25.0	25.0	25.0
α-デンプン	35.84	34.9	33.9
ジューグロース	15.0	15.0	15.0
ラード	15.0	15.0	15.0
コーン油	2.0	2.0	2.0
塩混合	5.0	5.0	5.0
ビタミン混合	1.0	1.0	1.0
塩化コリン	0.1	0.1	0.1
コレステロール	1.0	2.0	1.0
カフェイン	0.06	—	—
胆カチン	—	1.0	2.0

4週間を通じて各群とも飼料摂取、成長共に正常であった。プラズマ中成分の測定結果を第2表に、肝臓中成分の測定結果を第3表に示す。

第2表

	第1群	第2群	第3群
ヘマトクリット(%)	44.0±1.0	45.0±0.8	45.4±0.5
グルコース(mg/dl)	155.8±9.9	174.0±10.6	145.2±4.1
総コレステロール(mg/dl)	141.7±4.5 ^{a)}	111.7±3.5 ^{b)}	109.9±6.0 ^{b)}
Free-コレステロール(mg/dl)	20.15±2.51 ^{a)}	20.82±1.38 ^{a)}	21.49±1.76 ^{a)}
総コレステロール/Free-コレステロール	115.3±7.8 ^{a)}	90.7±4.06 ^{b)}	88.42±4.84 ^{b)}
HDL-コレステロール(mg/dl)	46.89±7.72 ^{a)}	47.06±1.24 ^{a)}	49.02±4.58 ^{a)}
LDL-コレステロール(mg/dl)	78.50±4.85 ^{a)}	64.76±3.21 ^{b)}	50.89±3.19 ^{b)}

c), b) は $p=0.05$ における有意差表示

肝臓中の総脂質の割合は、群別時重量に換算して対象群が2.25%と非常に高いのに対し、粗カチオン添加によつて4.9%, 10.4%と顕著に低くなっている。トリグリセライド、コレステロールにおいては粗カチオン添加によつて対象群に比べて著しく低下した。

実験例2

1群6匹のWistar系雄乳ラット(3週令体重約40g)4群を用い、実験例1と同様な条件下で4週間飼育し、実験に供した。

実験例は2.5%カゼインを含む基本飼料を与える基本食群を第1群とし、強制的に血中コレステロールを増加させる為ケンユートコースおよびラードを各々1.5.0%, コレステロール1.0%, さらにNaコレレート0.2%添加した対象群を第2群とする。対象群に対し、ZOCGを0.5%および1.0%添加した群を第3群、第4群とする。飼料組成は第4表に示す。

...

第3表

	第1群	第2群	第3群
総脂質(%)	22.50±1.16 ^{a)}	14.94±0.62 ^{b)}	10.38±0.21 ^{c)}
トリグリセライド(mg)	76.4±5.4 ^{a)}	56.2±3.3 ^{b)}	28.6±2.0 ^{c)}
トリグリセライド/総脂質	77.6±4.6 ^{a)}	59.8±3.8 ^{b)}	33.3±1.8 ^{c)}
総コレステロール(mg)	289±18 ^{a)}	213±17 ^{b)}	149±21 ^{c)}
コレステロール/総脂質	28.6±1.1 ^{a)}	22.6±1.7 ^{b)}	18.4±1.9 ^{b)}

a), b), c) は $p=0.05$ における有意差表示

プラズマにおいて、ヘマトクリット、グルコース値は3群とも正常値を示した。総コレステロール量は、対象群に対して粗カチオンを1.0%, 2.0%添加することによつてコレステロール上昇が抑制されていることがわかる。また、コレステロールの存在形態においては、Free-およびHDL-コレステロール量に差はなく、体内へのコレステロール蓄積に差を認めていると思われるLDL-コレステロール量が対象群では多いが、粗カチオン添加によつて著しく抑制されている。

第4表 飼料組成

成分	第1群	第2群	第3群	第4群
カゼイン	25.0	25.0	25.0	25.0
オートゲン	63.9	35.7	25.2	24.7
ケンユートコース	—	15.0	15.0	15.0
ラード	—	15.0	15.0	15.0
コーン油	5.0	2.0	2.0	2.0
塩基食	5.0	5.0	5.0	5.0
ビオチン混合	1.0	1.0	1.0	1.0
塩化コリン	0.1	0.1	0.1	0.1
コレステロール	—	1.0	1.0	1.0
Naコレレート	—	0.2	0.2	0.2
粗カチオン	—	—	—	—
ZOCG	—	—	0.5	1.0

4週間を通じて各群とも飼料摂取、成長共に正常であった。プラズマ中成分の測定結果を第5表に、肝臓中成分の測定結果を第6表に示す。

第 5 卷

第1段	第2段	第3段	第4段
ベクトルワット (W)	465±16	439±68	427±56
ベクトルW (W)	1465±119	1347±114	1324±118
ノイズ (W)	1768±36	1827±73	1856±53
3000ノイズ (W)	9339±469	2227±143	1143±66
Trans-3000ノイズ (W)	2695±129	3567±172	2937±129
Trans-3000ノイズ (W)	6538±173	1840±132	915±75
3000ノイズ (W)	5346±204	2159±145	2304±151
3000ノイズ (W)	1150±101	1636±105	4594±482
3000ノイズ (W)	1627±71	9208±401	7112±695
3000ノイズ (W)			7189±887

a), b), c), d)は $p = 0.05$ における有意差を示す

第 6 卷

第1位	第2位	第3位	第4位
520013	3295469	2473501	3394505
880544	3972519	1641568	1066177
112506	16158	18253	98046
362515	1918281	1072239	815
437411	10023	843522	714

a), b), c), d) は $p=0.05$ に依ける有意差を示す

アラブマにおいて、ヘマトクリット、ヘモグロビンおよびコレステロールは各群とも正常値を示した。雄コレステロール値は、基本食群が9.3 mg/dlであったのに対し、対照群は22.4 mg/dlと増大しているが、0.5%, 1.0% BGAを添加した群で14.3 mg/dl、1.14 mg/dlとコレステロールの増加を抑制した。また、1.0% BGAを添加した第4群は基本食群と有義な差はなく、瘦弱傾向のコレステロール値を上昇させる食餌の影響を完全に抑制した。コレステロールの存在形態も、基本食群に対し対照群はLDL-コレステロールが多く、LDL-コレステロールが多いが、これに対し第3群、第4群ではHDL-コレステロールが多くなりLDL-コレステロールが少なくなった。

肝臓中の総脂質の割合は、肝割時直後に採算して基準群 5.2 % に対し対象群は 3.3.0 % と極めて増大したが、0.5 %、1.0 % EGCs 添加によつて 2.8.7 %、2.4.0 % と著しく減少した。トリグリセライド、コレステロール値においても、EGCs 添加によつて対象群に比べて増大を抑制した。

周、実験例 1, 2 を通じて第 4 選目の炭中酸素量を *Fisch* 法により測定したところ、いずれも対象群に比べ粗カチンあるいは SO_2 添加群の方が大きな値を示した。

突發師.3

1群5匹のWistar系雄産乳ラット(3週令体重約40g)2群を用い、実験例1と同様な条件下で4週間飼育し、実験に供した。

実験例 1、2 を通じて血中および肝臓中の脂肪酸、
 特にコレステロールを強制的に増加させる飼料を
 与えても、胆カテン、BGG の増加に よって その
 増加を抑制することがわかった。しかし、コレス
 テロールは細胞膜成分、各種ビタミンの脂溶
 質として重要であり、正常値に保つ必要がある。
 そこで、今回の実験では BGG のコレステロール
 濃度増加に際した時にはコレステロール値を下
 げながら、基本食に準じた時には影響しないこと
 を確かめる。

従つて、実験群は25%カゼインを含む基本飼料を与える基本食群を第1群とし、これに対して

1.0 % BCGを飼料とした群を第2群とする。飼料組成は第7表に示す。

成 分	第7表	
	第1群	第2群
カゼイン	25.0	25.0
α-ゲンブリン	63.9	62.9
コーン油	5.0	5.0
塩酸合	5.0	5.0
ビタミン混合	1.0	1.0
塩化コリン	0.1	0.1
BCG	—	1.0

2週間を満して2群とも飼料摂取、成長共に正常であった。プラズマ中成分の測定結果を第8表に、肝臓中成分の測定結果を第9表に示す。



プラズマにおいて、ヘマトクリット、ヘモグロビンおよびグルコースは2群とも正常値を示した。総コレステロール量も基本食群が9.5 mg/dl、第2群が10.3 mg/dlと有意な差は見られず、その他の成分でも差は見られなかった。

肝臓中の総脂質の割合は、断食時重量に換算して基本食群(第1群)5.4%に対し、第2群も4.6%と有意な差はなく、コレステロール、トリグリセライドにおいても差はなかった。

以上の実験例1、2および3によつて、茶カテキン類(特にBCG)はラットに脂質、特にコレステロールを強制的に増加させる飼料を与えた時、血中および肝臓中の脂質、特にコレステロールの増加を顕著に抑制することがわかった。さらに、基本食を与えた時には、血中および肝臓中の体成分として収容されるコレステロールに影響を与えないことも明らかとなった。

急性毒性試験の結果を以下に示す。

ICR系マウスに6週令にBCGを経口投与した場合、1週間後のLD₅₀は2314 mg/kgであった。さら

特開昭60-156614(5)

第8表

	第8表	
	第1群	第2群
ヘマトクリット(%)	45.2±0.7 ^{a)}	44.4±0.5 ^{a)}
ヘモグロビン(g/dl)	14.07±0.12 ^{a)}	13.83±0.25 ^{a)}
グルコース(mg/dl)	168±5	170±1 ^{a)}
総コレステロール(mg/dl)	9.51±4.1	10.35±5.3 ^{a)}
Free-コレステロール(mg/dl)	3.02±1.7	3.15±1.4 ^{a)}
コレステロール(mg/dl)	6.49±2.5	7.20±4.2 ^{a)}
LDL-コレステロール(mg/dl)	5.56±2.9	6.17±2.1 ^{a)}
LDL-コレステロール(mg/dl)	14.2±1.8	17.2±1.4 ^{a)}
トリグリセライド(mg/dl)	16.4±2.2	18.5±2.3 ^{a)}

a) は p = 0.05 における有意差を示す

第9表

	第9表	
	第1群	第2群
総脂質(%)	5.35±0.1 ^{a)}	4.58±0.0 ^{a)}
総トリグリセライド(%)	2.16±0.7	7.37±4.0 ^{a)}
トリグリセライド(%)	11.7±1.0 ^{a)}	8.9±0.6 ^{a)}
コレステロール(%)	3.54±1.4 ^{a)}	3.63±1.2 ^{a)}
コレステロール(%)	4.55±0.1 ^{a)}	4.36±0.0 ^{a)}

a) は p = 0.05 における有意差を示す

に、ICR系マウスに6週令にBCGを腹腔投与した場合、1週間後のLD₅₀は150 mg/kgであった。

本発明のコレステロール上昇抑制剤を人体に投与する場合は、通常1日2〜5gを経口的に服用することが好ましく、そのまゝあるいは適宜希釈剤を加えて増量し投与として服用してもよい。さらに、錠剤またはカプセル剤としてもよい。即ち乳剤、ぶどう糖等の賦形剤：てんぷん糊液、CMC 炭等の結合剤：てんぷん、物品セルロース等の崩壊剤：ステアリン酸マグネシウム、タルク等の賦形剤等を用いて錠剤またはカプセル剤を製造することができる。また、錠剤には必要に応じて包衣を施してもよい。

以下に製剤を製造例として示すが、製剤はこれのみに限定されるものではない。

製造例 錠剤

茶カテキンまたはBCG	100mg
緩衝性水溶性糖	80mg
物品セルロース	140mg
乳 糖	潤 滑

メチアリン酸マグネシウム

2号

特開昭60-156614(6)

上記組成物を常法に従い1錠に成型する

特許出願人 三井物産株式会社

代理人 非田士久保田 康 郎

